

Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова

Последствия неадекватной тактики проведения терапии антибиотиками у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза

Дальневосточный государственный медицинский университета, г. Хабаровск

Контактная информация: Т.Ю. Пестрикова - e-mail: typ50@rambler.ru

Резюме

Статья посвящена комплексному исследованию проводимой в стационарах терапии антибиотиками пациенткам с воспалительными заболеваниями органов малого таза у женщин. На основании подробного анализа авторы пришли к выводу, что терапия антибиотиками при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин назначается эмпирически. Продолжительность курса должна составлять не менее 14 дней. Спектр воздействия должен охватывать влияние на аэробную, анаэробную флору; внеклеточные и внутриклеточные микроорганизмы; простейшие.

Результаты проведенного анализа можно рассматривать, как нерационально выполненное лечение, следствием которого может быть рецидивирование заболевания и развитие устойчивости микробной флоры к антибиотикам.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, антибиотики

T.Y. Pestrikova, I.V. Yurasov, E.A. Yurasova

The consequences of inadequate tactics of antibiotic therapy in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs

Far East state medical university, Khabarovsk

e-mail: typ50@rambler.ru

Summary

The article is devoted to the complex research carried out in hospitals antibiotic therapy of patients with inflammatory diseases of the pelvic organs in women. Based on a detailed analysis, the authors concluded that treatment with antibiotics in inflammatory diseases of the pelvic organs in women appointed empirically. Duration of the course must be at least 14 days. Range of effects should cover impact on aerobic, anaerobic flora; extracellular and intracellular microorganisms; protozoa. The results of this analysis can be viewed as irrational made

treatment would result in the recurrence of the disease and the development of resistance to antibiotics of microbial flora.

Key words: inflammatory diseases of the pelvic organs, antibiotics

Введение

Медицинская, социальная и экономическая важность проблемы воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) требует очень внимательного отношения к диагностике и лечению этой патологии. В структуре гинекологической заболеваемости число пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий занимает первое место, составляя 60,4-65,0%, причем не только в России, но и во всем мире. Показатель заболеваемости ВЗОМТ за первое десятилетие XXI века возрос у пациенток 18-24 лет в 1,4 раза, а у 25-29-летних – в 1,8. Одновременно возросли затраты на диагностику и лечение, которые достигают 50-60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [1, 2, 4].

ВЗОМТ являются полимикробными инфекциями, так как вызываются различными инфекционными агентами, степень вирулентности которых служит одним из решающих факторов, оказывающих влияние на распространенность патологического процесса [2, 4, 6].

По данным ряда исследователей, частота ВЗОМТ, в настоящее время не имеет тенденции к снижению, что, в свою очередь, является неблагоприятным фо-

ном для реализации репродуктивного потенциала и развития ряда осложнений гестационного периода, таких как внематочная беременность, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды и т.д.

У женщин с ВЗОМТ беременность и роды гораздо чаще протекают на фоне различных осложнений. Высокий риск материнской летальности, перинатальной заболеваемости и смертности при ВЗОМТ ассоциированы с акушерскими кровотечениями, внутриутробным инфицированием, перинатальной заболеваемостью и смертностью [9, 10].

В литературных источниках имеются данные, свидетельствующие о возрастании частоты атеросклероза, диабета, коронарных заболеваний, гипертензии, эндометриоза, колоректальных раков у женщин, ранее перенесших ВЗОМТ [11, 14, 15, 16].

По данным ряда исследователей, у женщин, перенесших ранее ВЗОМТ, частота рака яичников увеличивается в 2,78 раза [17, 18].

По данным статистики МЗ РФ, частота сальпингитов и оофоритов составляет 1107,6 на 100000 женского населения соответствующего возраста (2013 г.). Аналогичный показатель в Дальневосточном Федеральном округе (ДФО) - 1364,7 [8].

Понятие ВЗОМТ является собирательным. В него входят различные нозологические формы. Существуют многочисленные противоре-

чия во взглядах на диагностические подходы и лечебную тактику, характер скрининга и контроль за отдаленными результатами лечения, этиологического и патогенетического значения различных микроорганизмов, обнаруживаемых в половых путях с ВЗОМТ и т.д.

В этой связи дальнейший анализ рациональных методов терапии пациенток с ВЗОМТ, а также оценки их эффективности является актуальной задачей.

Такие работы имеют определенные перспективы, поскольку позволяют расширить современные представления о возможностях современных методов лечения пациенток с различными формами ВЗОМТ.

Цель: провести анализ адекватности терапии антибиотиками у пациенток с ВЗОМТ в стационарах.

Методы и материалы

В условиях стационара, методом сплошной выборки, были проанализированы 884 истории болезни (медицинские карты стационарного больного – форма – 003/у) женщин, с различными нозологическими формами ВЗОМТ.

В процессе работы мы пользовались следующими критериями включения:

- возраст пациенток в обеих группах соответствовал 18 - 45 годам (репродуктивный период);

- наличие ВЗОМТ у пациенток было подтверждено клиническими данными; лабораторными методами исследования; результатами УЗИ; данными гистеоскопии, лапароскопии; гистологического исследования биоптатов эндометрия, маточных труб, яичников.

К критериям исключения были отнесены сифилис, туберкулез половых органов, ВИЧ, злокачественные новообразования органов репродуктивной системы.

Профессиональный состав пациенток с ВЗОМТ был следующим: женщин, имевших как высшее, так и среднее образование, было 504 ($57,01 \pm 1,67\%$) чел., их работа была связана с наличием эмоциональных нагрузок; занимающихся физическим трудом – 290 ($32,81 \pm 1,59\%$) чел.; неработающих женщин – 90 ($10,18 \pm 1,02\%$) чел. Таким образом, неработающих женщин было достоверно меньше ($p < 0,001$), чем занятых в процессе производства.

Изучение гинекологического анамнеза показало, что средний возраст наступления менархе составил $13,25 \pm 2,17$ лет. Начало полового дебюта до 17 лет отмечали 492 ($55,66 \pm 1,67\%$) женщины. Наличие патологии шейки матки и миомы матки в анамнезе отмечали 362 ($36,88 \pm 1,62\%$) и 133 ($15,05 \pm 1,20\%$) пациентки, соответственно. Ранее перенесли сальпингоофорит 354 ($40,05 \pm 1,65\%$) женщины. На наличие ИППП указывали 152 ($17,19 \pm 1,27\%$) пациентки. Гиперпластические процессы эндометрия были у 83 ($9,39 \pm 0,98\%$)

женщин. По поводу апоплексии яичников были прооперированы 121 (13,69±1,56%) пациентки. Проведение ретроспективного анализа показало, что всего у женщин группы обследования, поступивших в гинекологические стационары с ВЗОМТ, было 1585 беременностей: родов – 351 (39,71±1,61%); искусственных абортов – 379 (42,87±1,66%); абортов (самопроизвольных, внебольничных) – 85

(9,15±0,97%); внематочных беременностей – 12 (1,36±0,39%). Не было беременности у 57 (6,45±0,83%) женщин.

На основании выполненной верификации диагноза нозологическая структура ВЗОМТ у 884 пациенток выглядела следующим образом: сальпингит и оофорит – 487 (55,09±1,67%); эндометрит – 101 (11,43±1,07%); сальпингит и оофорит, осложненный пельвиоперитонитом – 296 (33,48±1,59%) случаев (Табл.1).

Таблица 1. Перечень клинко-диагностических мероприятий для верификации диагноза ВЗОМТ (стационарный этап)

Характер жалоб и данные анамнеза	Общий осмотр	Гинекологический осмотр	Лабораторные и морфологические методы	Диагностические методы
Боли: внизу живота; в поясничной области; с иррадиацией во влагалище, задний проход, нижние конечности	Состояние кожных покровов и видимых слизистых	Осмотр наружных половых органов	Клинические анализы: - общий анализ крови - общий анализ мочи	УЗИ органов малого таза
Выделения из влагалища: обильные; гнойные; водянистые; кровянистые; сукровичные	Пульс, АД, температура	Осмотр шейки матки в зеркалах	Биохимические анализы: общий белок крови; СРБ; билирубин; мочевины; сахара крови	Диагностическая лапароскопия
Нарушение менструального цикла	Пальпация живота	Тракция шейки матки	Диагностика инфекционных заболеваний и верификация возбудителя: антитела к ВИЧ; антитела к гепатиту В и С; антитела суммарных классов к бледной трепонеме; микроскопия влагалищного мазка; посев различных видов биоматериала на гонококк; культуральные исследования для определения микрофлоры и чувствительности к антибиотикам; ПЦР для определения возбудителей ИППП; ИФА для определения антител к возбудителям ИППП	Пункция заднего свода
Озноб	Наличие симптомов раздражения брюшины	Бимануальное исследование	Определение отдельных параметров гемостаза: тромбоциты; фибриноген; РМФК; ВСК, ДК.	
Длительность заболевания	Пальпация регионарных лимфоузлов	Ректальное исследование	Результаты морфологического исследования	

Всем 884 пациенткам была назначена консервативная терапия, включающая исполь-

Обсуждение результатов

зование инфузионных, антимикробных и противовоспалительных препаратов. Системная антимикробная терапия первоначально назначалась эмпирически, а затем

корректировалась в зависимости от клинического состояния пациентки и вида определяемого микробного агента (Табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ использования антимикробных препаратов у пациенток с ВЗОМТ в гинекологическом стационаре ($P \pm m$)

Схемы назначения антимикробной терапии	Кол-во пациенток (n=884)	Длительность приема - до 6 суток (n=80)	Длительность приема - 7-10 суток (n=339)	Длительность приема – более 10 суток (n=465)
Цефалоспорины + производные нитроимидазола	190 чел. 20,36±1,35%	41 чел. 4,64±0,71%	46 чел. 5,20±0,75%	103 чел. 11,65±1,08%
Цефалоспорины + фторхинолоны	72 чел. 8,14±0,92%	-	72 чел. 8,14±0,92%	-
Производные нитроимидазола+фторхинолоны	101 чел. 11,43±1,07%	6 чел. 0,68±0,28%	-	95 чел. 10,75±1,04%
Производные нитроимидазола+тетрациклины	77 чел. 8,71±0,95%	-	77 чел. 8,71±0,95%	-
Цефалоспорины+ производные нитроимидазола+фторхинолоны	64 чел. 7,24±0,94%	-	13 чел. 1,47±0,40%	51 чел. 3,51±0,62%
Цефалоспорины+ производные нитроимидазола+тетрациклины	138 чел. 15,61±1,22%	-	8 чел. 0,90±0,32%	130 чел. 14,71±1,19%
Полусинтетические пенициллины+ производные нитроимидазола	56 чел. 6,33±0,82%	-	2 чел. 0,23%	54 чел. 6,11±0,81%
Ингибиторозащищенные пенициллины	50 чел. 5,66±0,78%	33 чел. 3,73±0,64%	17 чел. 1,92±0,46%	-
Аминогликозиды+производные нитроимидазола	64 чел. 7,24±0,94%	-	32 чел. 3,62±0,63%	32 чел. 3,62±0,63%
Макролиды + производные нитроимидазола	72 чел. 8,14±0,92%	-		

Анализ продолжительности использования антимикробной терапии показал, что 80 (9,05±0,96%) пациенток принимали антимикробную терапию в течение 6 суток; 339 (38,35±1,69%) – от 7 до 10 суток; 465 (52,60±1,68%) – более 10 суток, т.е. достоверно чаще антимикробная те-

рапия назначалась на протяжении 7-10 суток и более 10 суток ($p < 0,001$) (Рис. 1; Табл.2).

Результаты ретроспективного анализа используемой антимикробной терапии у пациенток с ВЗОМТ свидетельствуют о том, что в лечебных мероприятиях использовались различные группы антибиотиков.

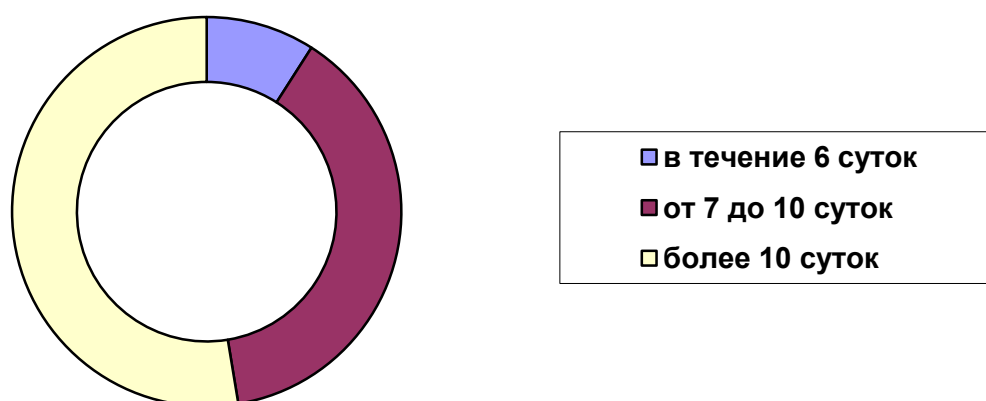


Рис. 1. Продолжительность антимикробной терапии, проводимой пациенткам с ВЗОМТ

Как следует из данных, представленных в табл.2, достоверно чаще ($p < 0,001$) других антимикробных препаратов использовались производные нитроимидазола, которые применялись у 762 ($86,20 \pm 1,16\%$) пациенток, всегда в комбинации с другими антимикробными препаратами. На втором месте по частоте использования были цефалоспорины, которые назначались 464 ($52,49 \pm 1,68\%$) пациенткам, в комбинации с другими антимикробными препаратами. У 215 ($24,32 \pm 1,44\%$) пациенток в комплекс антимикробных препаратов были включены тетрациклины, которые назначались в сочетании с цефалоспорины + производными нитроимидазола ($15,61 \pm 1,22\%$), а также – с производными нитроимидазола ($8,71 \pm 0,95\%$). По частоте использования тетрациклины занимали третье место (рис. 2; табл.2). 173 ($19,57 \pm 1,33\%$) пациенткам были назначены фторхиноло-

ны. Фторхинолоны в сочетании с цефалоспорины - ($8,14 \pm 0,92\%$) и в сочетании с производными нитроимидазола - ($11,43 \pm 1,07\%$). По частоте применения фторхинолоны занимали четвертое место. На пятом месте по частоте назначения были макролиды ($8,14 \pm 0,92\%$). Далее, по частоте убывания, применялись аминогликозиды ($7,24 \pm 0,94\%$); полусинтетические пенициллины ($6,33 \pm 0,82\%$) и ингибиторозащищенные пенициллины ($5,66 \pm 0,78\%$).

Макролиды, аминогликозиды и полусинтетические пенициллины применялись в сочетании с производными нитроимидазола.

Таким образом, в общей сложности, антимикробные препараты пенициллинового ряда (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины), которые были использованы у 570 ($64,48 \pm 1,61\%$) пациенток, и препараты группы нитроимидазолов ($77,83 \pm 1,40\%$) применялись достоверно чаще ($p < 0,001$; $p < 0,001$) других антимикробных средств у пациенток с ВЗОМТ.

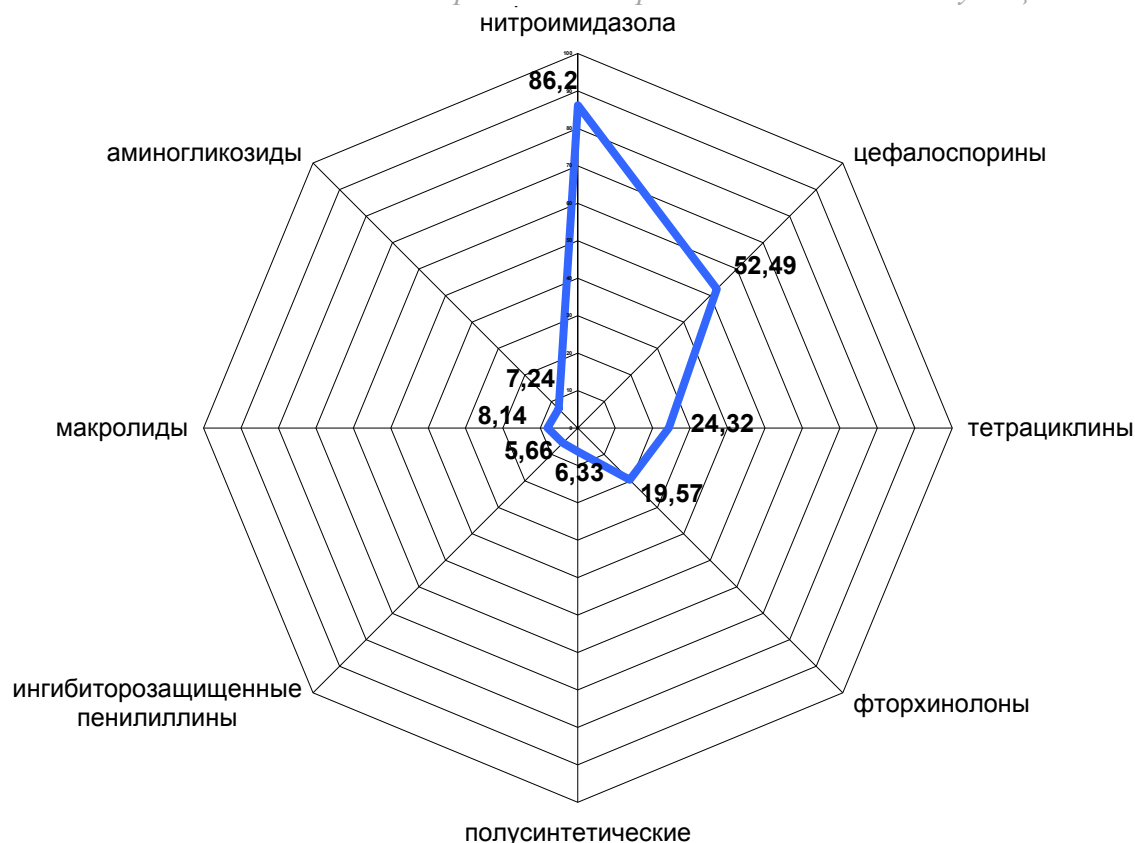


Рис. 2. Структура антимикробной терапии, назначаемой пациенткам с ВЗОМТ.

В соответствии с результатами исследования, представленными в табл. 2, достоверно чаще ($p < 0,05$) использовалась комбинация, сочетающая применение цефалоспоринов+производных нитроимидазола ($20,36 \pm 1,35\%$). Далее, по частоте использования, следовали комбинации антимикробных препаратов, включающих применение цефалоспоринов+производных нитроимидазола+тетрациклинов ($15,61 \pm 1,22\%$), а также производных нитроимидазола+фторхинолоны ($11,43 \pm 1,07\%$).

Проведение различных комбинаций антимикробных препаратов привело (первоначально – внутривенное назначение, затем – переход на внутримышечное

использование или прием per os) к клинически положительной динамике в лечении пациенток с ВЗОМТ в стационаре. Сравнительный анализ возможностей различных комбинаций антимикробных препаратов (табл. 2) на микробный спектр показал, что наиболее распространенным было сочетание антибиотиков пенициллинового ряда (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины, ингибиторозащищенные антибиотики), аминогликозидов с производными нитроимидазола, которые были назначены, в общей сложности, 360 ($40,72 \pm 1,65\%$) пациенткам с ВЗОМТ.

Назначение антимикробной терапии, сочетающей антибиотики пенициллинового ряда с производными нитроимидазола и аминогликозидов с производными нитроимидазола,

оказало непосредственное влияние на внеклеточных микробных агентов (аэробы, анаэробы), но, при этом, не был затронут спектр внутриклеточных возбудителей (*Ch. trachomatis*; *M. genitalium*; *M. hominis*; *U. urealyticum* и т.д.).

Использование только одних ингибиторозащищенных пенициллинов влияет на широкий спектр аэробных Грам (+) кокков и Грам (-) палочек, а также на анаэробы (спорообразующие и неспорообразующие, включая *B.fragilis*), но не оказывает воздействия на атипичных возбудителей.

Сочетание цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов ($8,14 \pm 0,92\%$) воздействовало на аэробный и анаэробный (преимущественно на анаэробные кокки, но не влияло на *B. fragilis*). При применении цефалоспоринов II поколения влияние на анаэробный спектр отсутствовало вообще.

Назначение в комплексе антимикробной терапии фторхинолонов III поколения оказывало влияние на атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы), а при сочетании с фторхинолонами IV поколения – воздействовало на неспорообразующие анаэробы (*B. fragilis* и др.), но во всех схемах, сочетающих цефалоспорины и фторхинолоны, отсутствовало их влияние на трихомонады.

Следовательно, наиболее эффективной схемой назначения было использова-

ние цефалоспоринов III поколения в сочетании с фторхинолонами IV поколения ($2,49 \pm 0,52\%$), но даже при таком сочетании отсутствовало их влияние на трихомонады. При назначении цефалоспоринов II- III поколения в сочетании с фторхинолонами III поколения отсутствовало их влияние не только на трихомонады, но и на неспорообразующие анаэробы.

Поэтому применение схемы цефалоспорины+производные нитроимидазола+фторхинолоны ($7,24 \pm 0,94\%$) позволило охватить более широкий спектр аэробных, анаэробных, атипичных и простейших возбудителей.

Схема, включающая назначение производных нитроимидазола+тетрациклинов ($8,71 \pm 0,95\%$), оказывала положительное влияние на аэробы, анаэробы, атипичных возбудителей. При этом следует отметить, что уязвимым местом данной схемы являлось наличие устойчивости к препаратам тетрациклинового ряда многих штаммам *E.coli*.

Поэтому сочетание цефалоспоринов + производных нитроимидазола + тетрациклинов ($15,61 \pm 1,22\%$) позволило более полно охватить воздействием аэробных, анаэробных, атипичных и простейших возбудителей.

Схема с применением макролидов и производных нитроимидазола была использована у $8,14 \pm 0,92\%$ пациенток. Данная схема оказывала положительное влияние на основной спектр аэробов, анаэробов, атипичных и простейших возбудителей.

Длительность приема антимикробных препаратов более 10 суток была зарегистрирована у 465 ($52,60 \pm 1,68\%$) пациенток и по частоте назначения являлась самой распространенной ($p < 0,001$). Следовательно, схемами, воздействующими на основной спектр микробных возбудителей, были схемы: цефалоспорины+производные нитроимидазола+тетрациклины ($15,61 \pm 1,22\%$) и цефалоспорины + производные нитроимидазола + фторхинолоны ($7,24 \pm 0,94\%$). В общей сложности данные схемы были использованы у 202 ($22,85 \pm 1,41\%$).

Таким образом, назначение антимикробных препаратов в гинекологических стационарах зачастую проводится эмпирически, т.к. определение микробных возбудителей, вызвавших воспалительный процесс, является длительной и многозатратной процедурой. Только в $22,85 \pm 1,41\%$ случаев ($p < 0,001$), по данным собственного исследования, такое применение было рациональным. В остальных случаях ($77,15 \pm 1,41\%$), несмотря на клиническое улучшение (выздоровление), антимикробная терапия не была активна против основных возбудителей ВЗОМТ.

При неадекватном лечении пациенток с ВЗОМТ в последующем у них нельзя будет исключить хронизацию воспалительного процесса и возникновение осложнений, поскольку используемые

схемы антимикробных препаратов не полностью воздействуют на возможный спектр микробных агентов (аэробных, анаэробных, атипичных и простейших возбудителей). Длительность использования антимикробных препаратов более 10 суток ($p < 0,001$), при отсутствии положительной динамики, в определенной степени также связана с тем что подобранная лекарственная схема антимикробных препаратов не была активна против возбудителей ВЗОМТ.

Сопоставление длительности пребывания больных в стационаре и продолжительности приема антибиотиков показало, что у 246 ($27,83 \pm 1,51\%$) пациенток с легкой степенью заболевания прием антибиотиков был в 2,12 раза; а у 211 ($23,87 \pm 1,43\%$) пациенток со средней степенью тяжести заболевания – в 1,4 раза меньше, чем этого требуют современные рекомендации (14 дней). Таким образом, полученные результаты следует учитывать при эмпирическом назначении антибактериальных препаратов, особенно в гинекологических стационарах, у пациенток с острым течением или обострениями ВЗОМТ.

Антимикробная терапия ВЗОМТ основывается на понимании их полимикробной этиологии и тесной связи с ИППП. Для оптимального режима лечения необходимо использовать существующие национальные и международные рекомендации, а также вновь появляющиеся данные по резистентности возбудителей и результаты контролируемых клинических исследований [3, 5, 7].

При невозможности использовать стандартные комбинации (недоступность, непереносимость, неэффективность) индивидуальный подбор препаратов целесообразно проводить совместно с клиническим фармакологом и клиническим микробиологом. Следует помнить, что большинство пациентов могут лечиться амбулаторно пероральными режимами, и только при тяжелом течении требуется госпитализация и парентеральное введение препаратов [3,10].

Терапия ВЗОМТ должна быть начата как можно раньше после появления первых симптомов. Конечными целями лечения ВЗОМТ является купирование не только текущего эпизода, но и предотвращение или снижение количества и выраженности негативных последствий для репродуктивного здоровья женщины [3,6,7].

Антимикробная терапия при ВЗОМТ, назначаемая эмпирически, должна быть применена не менее 14 дней. Спектр воздействия должен охватывать влияние на аэробную, анаэробную флору; внеклеточные и внутриклеточные микроорганизмы; простейшие [3,9].

Необходимо оценивать первые результаты лечебных мероприятий в стационаре через 72 часа от начала назначения эмпирической антимикробной терапии. Если лечебная тактика была верной, то будет иметь место положительная клини-

ческая динамика. Если нет, тогда необходимо решать вопрос о смене антимикробной терапии (совместное решение с клиническим фармакологом) или проведении хирургического лечения [3,12,13].

Заключение

При ретроспективном анализе лечения пациенток с ВЗОМТ выявлено, что эмпирически назначенные схемы лечения не соответствовали требованиям, предлагаемым специалистами ВОЗ, в связи с чем, имели низкую эффективность в 77,15%.

Сопоставление длительности пребывания больных в стационаре и продолжительности приема антибиотиков показало, что у 27,83% пациенток с легкой степенью заболевания продолжительность приема антибиотиков была в 2,12 раза меньше; а у 23,87% пациенток со средней степенью тяжести заболевания – в 1,4 раза меньше, чем это требуют современные рекомендации (14 дней). Полученные результаты можно рассматривать, как нерационально проведенное лечение, следствием которого может быть рецидивирование заболевания и развитие устойчивости микробной флоры к антибиотикам.

Список литературы

1. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации, 3-е издание / под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1200 с.

2. Гинекология: Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2013; 704.
3. Гомберг, М. А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / М. А. Гомберг // Гинекология. 2013. Т. 15, № 6. С. 46-49.
4. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции. Под ред. В. Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа 2014; 160.
5. Козлов, Р. С. Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и гинекологии / Р. С. Козлов // РМЖ. 2014. № 1. С. 79-82.
6. Кузьмин, В. Н. Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / В. Н. Кузьмин // Фарматека. 2008. № 14. С. 45-48.
7. Пестрикова, Т. Ю. Медикаментозная терапия в практике врача акушера-гинеколога / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, И. В. Юрасов. М.: Литтерра, 2011. 512 с.
8. Пестрикова Т.Ю. Мониторирование основных показателей работы акушерско-гинекологической службы Дальневосточного Федерального округа в 2013 г. Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сб. науч. труд. Дальневосточ. регион. науч.-практ. конференции. Хабаровск 2014; 8-34.
9. Петерсен, Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии [Текст] / Э. Э. Петерсен; пер. с англ.; под общей ред. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 352 с.
10. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. *Русский медицинский журнал* 2011; 19 (395); 1; 46-50.
11. Baker A.M., Cox T.R., Bird D. The role of tyrosyl oxidase in SRC-dependent proliferation and metastasis of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (5); 407-424.
12. Boeke, A. J. The risk of pelvic inflammatory disease with urogenital infection with *Chlamidia trachomatis* / A. J Boeke // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* –2005. Vol. 16 (149). P. 878-884.
13. Bradsbaw, C. S. Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy / C. S. Bradsbaw, M. Y. Cben, C. K. Fairley // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3. – P.3618.
14. Chen P. Ch., [Tseng T. Ch.](#), [Hsieh J. Y.](#), [Lin H. W.](#) Association between stroke and patients with pelvic inflammatory disease. *Stroke* 2011; 42; 2074-2076.
15. Hsu M.I., Lin H.W. [Risk of colorectal cancer in women with pelvic inflammatory disease: a matched cohort study.](#) *Int J Obstet Gynaecol* 2014; 121 (3); 337-342.
16. [Lin H.W.](#), [Tu Y.Y.](#), [Lin S.Y.](#) Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory

disease: a population-based study. Lancet Oncology 2011; [12\(9\)](#); 900-904.

17. Payne S.L., Hendrix M.J., Kircshmann D.A. Paradoxial roles for lysyl oxidases in cancer – a prospect. J Cell Biochem 2007; 101 (6); 1338-1354.

18. Rasmussen C.B., Faber M.T., Jensen T.A. [Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors.](#) Cancer Causes Control 2013; 24 (7); 1459-1464.